

ANNÉE 1964.

THÈSE

N° 668

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jacques RAVAILLEAU

né le 8 mai 1937 à Paris (14e)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

1964

A PROPOS D'UNE ANÉMIE MEGALOBLASTIQUE

AVEC PROTEINURIE CHEZ L'ENFANT

Président :

M. Jean BERNARD,

Professeur

ANNÉE 1964.

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jacques RAVAILLEAU

né le 8 mai 1937 à Paris (14e)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE ANÉMIE MEGALOBLASTIQUE
AVEC PROTEINURIE CHEZ L'ENFANT

Président :

M. Jean BERNARD,

Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
	{ JAYLE (M.-F.)
Biochimie médicale	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENØE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	{ BINET (L.)
Physiologie	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
	{ DOGNON (A.)
Physique médicale	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	POLONOVSKI (J.)
Hygiène et médecine préventive	BOURLIÈRE (F.)
	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Beaujon	LORTAT-JACOS (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Cochin	ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
Hôtel-Dieu	CORDIER (G.)
Pitié	GOSSET (J.)
Saint-Antoine	SIGARD (A.)
Salpêtrière	OLIVIER (G.)
Tenon	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DEGOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	HUGUIER (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MILLIEZ (P.)
Bouicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Cochin	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales	SÈZE (S. de)
Hôtel-Dieu	DREYFUS (G.)
Lariboisière	KOURILSKY (R.)
Pitié	DEBRAY (G.)
Saint-Antoine	GENNES (L. de)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEROT (M.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DAVID (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	GARCIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	LACOMME (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	MERGER (R.)
Baudelocque	VARANGOT (J.)
Cliniques obstétricales	RENARD (G.)
Foch (Suresnes)	AUBRY (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LELONG (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MARIE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MICHAUX (L.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	COSTE (F.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	DECHAUME (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Clinique stomatologique (Pitié)	GAULTIER (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	PADOVANI (P.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DOMART (A.)
Clinique toxicologique	POILLEUX (F.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	COUVELAIRE (R.)
Sémiologie médicale	TURPIN (R.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.)	Orthopédie	JUDET (R.)
	COUINAUD (C.)		MEARY (R.)
	GILLOT (C.)		POSTEL (M.)
	OLIVIER (G.)		RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	pr. s. ch.	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
	GAUTHIER-VILLARS (M ^{me} P.)		PIALOUX (P.)
	pr. s. ch.	Parasitologie	GOLVAN (Y.)
	ABELANET (R.)		LAPIERRE (J.)
	GHOMETTE (G.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	GOUTGOU (Ch.), m. conf.		BINET (J.-P.)
	NEZELOFF (Ch.)		CERBONNET (G.)
	ORCEL (L.)		CHATELIN (C.-L.)
	PAILLAS (J.)		DUBOST (Ch.)
	KERN (E.)		DUBOST (Cl.)
	VOURC'H (G.)		FAUREL (J.)
	BARBIER (P.)		FLABEAU (F.)
	pr. s. ch.		GARBAY (M.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)		GARNIER (H.)
	LE MINOR (L.)		(Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES
	TOURNIER (P.)		GERMAIN (A.)
	RAULIEN EL. m. conf.	Pathologie exotique	LATASTE (J.)
Biochimie médicale	BOURILLON (R.)		LOYGUE (J.)
	CARTIER (P.)		MERCADIER (M.)
	DREYFUS (J.-Cl.)		NATALI (J.)
	GONNARD (P.)		PELLERIN (D.)
	KRUM (J.)		PERROTIN (J.)
	JEROME (H.)		ROBERT (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)		THOMERET (G.)
	BOIRON (M.)	Pathologie expérimentale	SCHNEIDER (J.)
Carcinologie	DENOIX (P.)		BENHAMOU (J.-P.)
	MATHE (G.)		BERTHAUX (P.)
	SELIGMANN (M.)		BOIVIN (P.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.)		CROSNIER (J.)
	DUPERRAT (Z.)		HARTMANN (L.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		LœPER (J.) Pr. s. ch.
	BESSIS (M.)		MAURICE (J.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)		MIKOL (Cl.)
	DAUSSET (J.)		RICHET (G.)
	DUHAMEL (G.)		AUSSANNAIRE (M.)
Histologie	COMAR (R.), pr. s. ch.		BOUVIER (J.)
	MARIS (M.)		BOUVRAIN (Y.)
	RACADOT (J.)		BRICAIRE (H.)
Hydrologie	BESANÇON (F.)		BRISAUD (H.)
	CORNET (A.)		BROCARD (H.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch.		BUGE (A.)
	BLANCHER (G.)		CATINAT (J.)
	CORRE-HURST (M ^{me} L.)		CHRÉTIEN (J.)
	SAPIN-JALOUSTRE (R.)		COBLENTZ (B.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch.	Pathologie médicale	CONTAMIN (F.)
	DUPONT (V.)		COURY (C.)
Médecine légale	FOURNIER (E.)		ÉTIENNE (J.-P.)
	GUENIOT (M.)		FREZAL (J.)
	HADENQUE (A.)		FRITEL (D.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		HENNEQUET (A.)
	PERTUISET (B.)		HIMBERT (J.)
Neuro-chirurgie	LAPRESLE (J.)		HOUSSET (E.)
	GRANJON (A.)		LAROCHE (Cl.)
Obstétrique	HERVET (E.)		LEBOBRE (R.)
	LE LORIER (G.)		LEVEQUE (B.)
	LEVY (J.)		MACREZ (C.)
	MORIN (P.)		MOREAU (L.)
	MUSSET (R.)		NICK (J.)
	ROBEY (M.)		ROYER (P.)
	SENEZE (J.)		TOURNEUR (R.)
	SUREAU (C.)		WOLFFROMM (R.)
	TROTIER-ROZAT (J.)	Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.)
	BRÉGEAT (P.)		LEPERCQ (G.)
Ophtalmologie	DUBOIS (A.)		MANDE (R.)
	SARAUX (H.)		MOZZICORNACCI (P.)
			POLONOVSKI (C.)
			ROSSIER (A.)
			VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo ptisiologie.	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale.	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

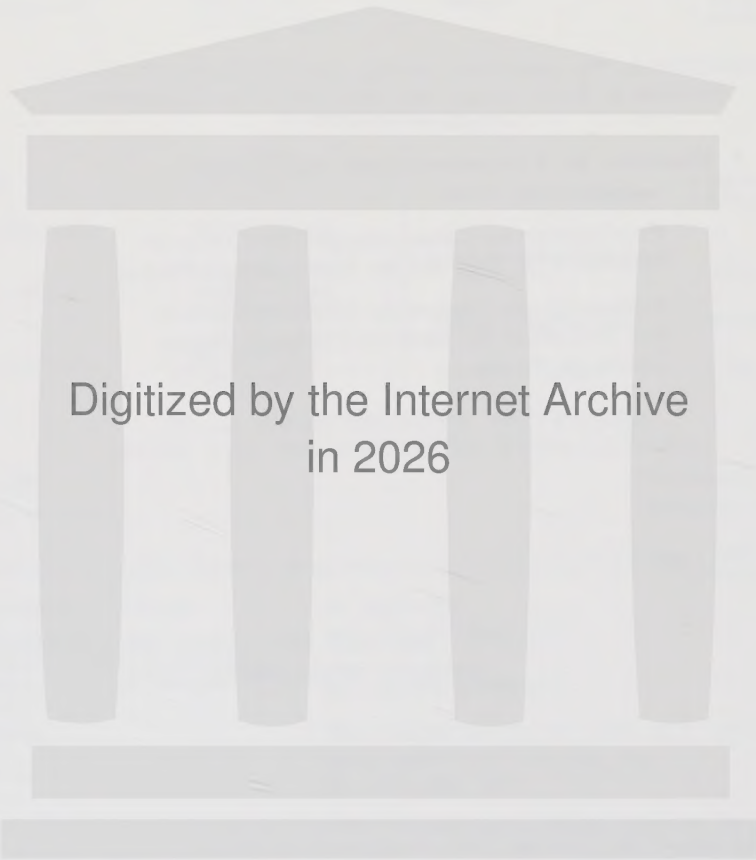
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal.	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Miles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibl'othécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

- Professeur de Cancérologie Médicale et Sociale à la Faculté de Médecine de Paris.
- Directeur du Centre de Recherches sur les Maladies du Sang de l'Hôpital Saint-Louis de Paris.

Qui nous fait le très grand honneur de
présider notre thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Docteur Pierre GRENET

- Médecin des Hôpitaux de Paris.

Avec toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur François CHAVELET

- Assistant des Hôpitaux de Paris.

A qui j'exprime ma reconnaissance
et demande d'accepter ma respectueuse
amitié.

A Monsieur le Docteur Yves NAJEAN

- Assistant des Hôpitaux de Paris.

Avec toute ma reconnaissance pour
l'aide qu'il m'a apporté.

A PROPOS D'UNE ANEMIE MEGALOBLASTIQUE

AVEC PROTEINURIE CHEZ L'ENFANT.

L'Anémie mégaloblastique est rare chez l'enfant (1), cependant on peut classer les cas en plusieurs groupes :

- les carences combinées d'apport en Acide Folique et en Acide Ascorbique (2) ;
- les anomalies quantitatives d'absorption, dues à une compétition avec une prolifération microbienne ou parasitaire (*Diphyllobothrium Latum*), ou par anomalie anatomique intestinale ;
- les anomalies métaboliques constitutionnelles avec excrétion excessive d'Acide Orotique (3) ;
- les Macrocytoses dues à l'usage d'Antifoliques (Aminoptérine, α -méthoptérine, Fluoro-uracil) ou d'analogues foliques (Anti-convulsivants, certains anti-malariques) ;
- des cas précédant ou accompagnant des maladies malignes, et surtout la Leucose aiguë, où le mécanisme envisagé est la compétition entre les lignées cellulaires normales et pathologiques pour l'utilisation des dérivés foliques ;
- les carences propres d'absorption qui se groupent en trois catégories :
 - maladies multiples d'absorption, avec carence multiple (Sprue, Maladie Coeliaque) ;
 - défaut spécifique d'absorption de la Vitamine B₁₂ par carence en Facteur Intrinsèque (Maladie de Biermer vraie) ;
 - défaut spécifique d'absorption de la Vitamine B₁₂ sans carence de Facteur Intrinsèque. Cette maladie s'accompagne généralement d'une Protéinurie mal expliquée. Elle est communément attribuée à Olga Imerslund.

Nous nous proposons de rapporter une observation de ce dernier et rare type d'Anémie. Observation recueillie dans le service du Professeur Jean BERNARD et du Docteur Pierre GRENET (Centre Grancher de l'Hôpital Saint-Louis de Paris). A son propos nous discuterons les observations de la littérature.

oOo

- OBSERVATION - ---

Le jeune SAR... Jacques né le 12 avril 1950, en Tunisie, est amené à la Consultation du Centre Grancher le 13 février 1961.

Jacques est un garçon de onze ans, un peu pâle, pesant 31 Kg pour une taille de 131 cm. Parmi ses antécédents, on note :

- en 1952, à 30 mois, au décours d'une Rougeole, une protéinurie, des oedèmes des parties déclives sans autre anomalie urinaire. Le diagnostic de Néphrite est porté et l'enfant mis au seul régime désodé. A partir de ce moment, l'enfant est régulièrement suivi dans un dispensaire, où l'on enregistre une protéinurie qui s'élève jusqu'à 3 g/l.

- Jusqu'en 1957, de nombreux épisodes fébriles non étiquetés, un état général médiocre, et en 1957 une pâleur.

- en 1959, une "Anémie importante" et une protéinurie dont les valeurs ne sont pas notées, l'enfant reçoit de la Vitamine B₁₂, per os.

- en décembre 1960, anorexie, amaigrissement, asthénie, pâleur et état sub-fébrile au retour de Tunisie; entraînent la consultation du Médecin traitant, qui met en évidence une Anémie avec :

- Hématies à 2.240.000 par mm³,
- Hémoglobine 9, 50 g pour 100 ml,
- Valeur globulaire 1, 35,
- Anisocytose, Mégaloctose, Macrocytose, et Polychromatophilie,

Vitamine B₁₂, Fer et Extrait de Foie sont prescrits, mais à des doses que nous n'avons pu faire préciser.

Devant l'absence d'amélioration de l'état clinique, l'enfant est amené au centre Grancher.

Première Hospitalisation.

L'enfant est pâle, sub-fébrile (37°6 C.), il existe un discret sub-ictère conjonctival.

Le reste de l'examen clinique est entièrement négatif :

- aucune anomalie bucco-pharyngée,
- coeur normal,
- poumons normaux, réactions tuberculiniques négatives,
- examen neurologique normal,
- transit digestif normal (anorexie minime, ni diarrhée ni constipation), foie normalement retrouvé,
- rate normale, aires ganglionnaires libres,
- aucun signe d'hémorragie ni cutanée ni muqueuse.

L'hémogramme montre :

- Hématies à 3.180.000 par mm³, avec :
 - Hémoglobine 11, 50 g pour 100 ml,
 - Valeur globulaire 1, 08,
 - Anisocytose et Macrocytose,
 - Anisochromie et Polychromatophilie discrètes,
 - Réticulocytose à 16 %,
- Leucocytes à 6.000 par mm³ avec :
 - Polynucléaires neutrophiles : 65 %,
 - Lymphocytes : 27 %,
 - Monocytes : 8 %.
- Thrombocytes à 320.000 par mm³.

La ponction sternale montre une moelle riche et polymorphe :

- Série granulocytaire : 64 %,
- Série érythrocytaire : 33 %,
- Pro-érythroblastos : 2 %,
- Erythroblastos normoblastos :
 - Basophiles : 3 %,
 - Polychromatophiles : 11 %,
 - Acidophiles : 17 %.
- Série Mégacariocytaire présence,
- Série non Myéloïde : 2 %.

Les autres examens hématologiques sont normaux et montrent :

- un Fer sérique à 120 μ g/l,
- une Bilirubinémie à 7,50 mg/l,
- une Résistance Globulaire normale,
- la recherche d'anticorps anti-Hématies négative (tests de Coombs direct et indirect),
- un Stercobilinogène fécal inférieur à 100 mg par 24 heures.
- seule une étude par le Radio-Fer (Y. NAJEAN) montre :
 - une diminution de la période du Fer plasmatique qui est de 52 minutes, une augmentation du renouvellement du Fer plasmatique à 1,21 mg/kg/jour ;
 - une incorporation du Fer globulaire à 100 % de la dose injectée, rapide, et un renouvellement du Fer globulaire augmenté à 1,21 mg/kg/jour ;
 - cette épreuve indique que l'Anémie est d'un type régénératif, et fait suspecter une hémolyse modérée. Celle-ci paraît confirmée par l'observation d'une légère augmentation tardive de la radioactivité au niveau de la rate.

La Vitesse de Sédimentation Globulaire est normale.

La recherche de sang dans les selles est négative.

L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale et l'hémoglobine foetale est inférieure à 1 %.

Le bilan hépatique est normal.

La protéinurie est retrouvée, faite d'Albumine, en règle inférieure à 1 g/l, avec un bilan urinaire normal :

- examen cyto-bactériologique des urines, normal,
- compte d'Addis :
 - débit des Hématies par minute 157,
 - débit des Leucocytes par minute 95,
- Urée sanguine 0,25 g/l,
- Urographie Intraveineuse normale,
- l'épreuve à la Phénol-Sulfone-Phtaléine montre un taux d'élimination de 70 % en 70 minutes ;
- Protidémie 79 g/l.

Devant cette Anémie, un problème étiologique se pose, et d'autant plus qu'il semble s'agir d'une anémie ancienne et récidivante ainsi qu'en témoignent les épisodes antérieurs.

L'Anémie carentielle est éliminée sur l'aspect riche et polymorphe de la moelle sternale, et sur l'absence de notion de carence d'apport.

Une Anémie par hémorragie n'est pas plus retenue devant l'absence de tout saignement (en particulier, pas de sang dans les selles).

Par contre, une Anémie Hémolytique semble pouvoir être retenue, car si la bilirubénie est sensiblement normale, le stercobilinogène fécal normal, il existe une importante réticulocytose à 16 %, et l'étude isotopique confirme la régénération. Anémie Hémolytique dont nous ne pouvons préciser le type (électrophorèse de l'hémoglobine normale, résistance globulaire normale, test de Coombs négatif). Nous admettons malgré tout le diagnostic d'Anémie Hémolytique, sans toutefois découvrir l'origine de l'hémolyse.

En un mois, on assiste, par des Hémogrammes successifs, à une réparation progressive et spontanée de l'Anémie (aucun traitement n'a été prescrit). Trente jours après l'arrivée dans le service, le chiffre des Hématies est à 4.220.000 par mm^3 avec :

- Hémoglobine 14,50 g pour 100 ml,
- Valeur globulaire à 1.

Signalons que durant toute cette période, la courbe thermique n'a jamais été normale, elle a présenté des oscillations, qui bien que de faible amplitude, ont été constantes, atteignant souvent 38°C.

L'enfant sort et est régulièrement suivi à la Consultation, son état général semble s'améliorer, la température n'est pas surveillée, les Hémogrammes successifs montrent :

- en avril :
 - Globules rouges 4.650.000 par mm^3 ,
 - Hémoglobine 16 g pour 100 ml,
 - Valeur globulaire 1 ;
- en mai :
 - Globules rouges 4.520.000 par mm^3 ,
 - Hémoglobine 14 g pour 100 ml,
 - Valeur globulaire 0,94 ;
- en juin :
 - Globules rouges 3.800.000 par mm^3 ,
 - Hémoglobine 13,50 g pour 100 ml,
 - Valeur globulaire à 1 ;
- en juillet :
 - Globules rouges 3.300.000 par mm^3 ,
 - Hémoglobine 12,25 g pour 100 ml,

- Valeur globulaire à 1 ;
- en septembre :
 - Globules rouges 3.720.000 par mm^3 ,
 - Hémoglobine 13 g pour 100 ml,
 - Valeur globulaire à 1 ;
- en novembre :
 - Globules rouges 3.540.000 par mm^3 ,
 - Hémoglobine 12,25 g pour 100 ml,
 - Valeur globulaire à 1 ;
- le 18 décembre 1961 :
 - Globules rouges 2.900.000 par mm^3 ,
 - Hémoglobine 10 g pour 100 ml,

Une nouvelle hospitalisation est décidée devant cette rechute, d'autant plus que l'état général est assez médiocre.

Il faut noter que, durant cette période de neuf mois, on n'a pu observer aucune modification, tant dans la lignée leucocytaire, que dans la lignée plaquettaire. La Protéinurie n'a pas été systématiquement surveillée, mais chaque recherche a été positive.

Deuxième Hospitalisation.

L'enfant est pâle, fatigué, amaigri (il a perdu 4 Kg en un mois). L'examen clinique met en évidence :

- Une pâleur assez intense avec sub-ictère conjonctival,
- une température encore anormale, oscillante, mais dont les clochers ne dépassent que rarement $38^{\circ}\text{C}.$,
- une discrète hypotension à 10-5 avec un souffle mésocardiaque protosystolique d'intensité faible, tandis que le rythme et les bruits sont normaux.

Le reste de l'examen clinique est une fois encore entièrement négatif.

Le bilan hématologique est assez semblable à celui de la première hospitalisation :

- Hémogramme :
 - Hématies 2.500.000 par mm^3 avec :
 - Hémoglobine 10 g pour 100 ml,

- Valeur globulaire 1, 10,
- très forte anisocytose et tendance à la macrocytose,
- Réticulocytose à 2, 8 %.
- Leucocytes 6.000 par mm^3 avec une formule normale.
- Thrombocytes 225.000 par mm^3 ,
- Fer sérique à 180 μg %.
- Résistance globulaire normale.
- Tests de Coombs direct et indirect négatifs.
- Bilirubinémie à 10 mg/1.
- une exploration par le Chrome radio-actif (Y. Najean) montre :
 - une disparition anormalement rapide en 10 jours de 50 pour 100 des Hématies marquées,
 - une augmentation de la destruction quotidienne des Hématies soit 5,4 % du volume globulaire (normalement : 0,83 %),
 - une augmentation parallèle de la production,
 - une augmentation importante, mais insuffisante, de l'indice de production érythrocytaire à 3,9.

Tout semble une fois encore être en faveur de l'origine hémolytique de l'Anémie, mais une ponction sternale vient apporter un élément nouveau, en montrant une moelle riche mais surtout Erythroblastique, en effet, elle contient 49 % d'éléments de la série rouge, dont 25 % de MEGALOBLASTES ; une nouvelle numération globulaire confirme la persistance de l'anémie, montrant, en outre, quelques MEGALOCYTES :

- Hématies 2.300.000 par mm^3 ,
- Hémoglobine 9,75 g pour 100 ml,
- Valeur globulaire à 1,25,
- Macrocytose, Polychromatophilie et présence de quelques Mégaloctytes,
- Réticulocytose à 2,5 %,
- Déviation vers la droite de la Formule d'Arneth.

L'enfant est mis à la Vitamine B₁₂ par voie intramusculaire à la dose quotidienne de 100 Gammas.

Dès ce moment le diagnostic d'ANEMIE de BIERMER, ou tout au moins d'ANEMIE PARA-BIERMERIENNE ne fait guère de doute.

Il faut noter que la Protéinurie persiste à 1,80 g/l sans autre anomalie de l'arbre urinaire.

Une étude du Liquide de Tubage Gastrique ne nous apporte aucun fait positif nouveau, en effet, le liquide est tout à fait normal :

- avant Histamine :
 - pH à 2,5,
 - acidité :
 - libre : 4 mEq/l,
 - totale : 14 mEq/l ;
- une réaction tout à fait normale à l'injection d'Histamine ; il n'y a donc pas d'Achylie Gastrique.

Une épreuve à la Vitamine B₁₂ marquée par le Cobalt 58 montre un taux d'excrétion de la dose ingérée très bas à 1,18 pour 100, mais l'enfant est sous vitaminothérapie et le résultat est de peu de valeur.

Sous l'effet du traitement, on assiste à une réparation spectaculairement rapide, confirmant la carence vitaminique.

- Le 17 janvier 1962, une semaine après le début du traitement :
 - Hématies 2.760.000 par mm³,
 - Hémoglobine 10,25 g pour 100 ml,
 - Valeur globulaire 1,12,
 - Réticulocytose à 15 %.

Sous 100 gammas par jour de Vitamine B₁₂ on note la réparation, successivement :

- le 25 janvier :
 - Hématies 3.500.000 par mm³,
 - Hémoglobine 12,75 g pour 100 ml,
 - Valeur globulaire 1,07,
 - Réticulocytose à 8 %.
- le 13 février :
 - Hématies 4.100.000 par mm³,
 - Hémoglobine 14 g pour 100 ml,
 - Valeur globulaire à 1,
 - Réticulocytose à 0,9.

Pendant toute cette période, la Protéinurie toujours minime, puisque ne dépassant pas 1,80 g pour 24 heures ; la courbe thermique continuant de présenter des oscillations d'amplitude modérée.

L'enfant sort sans traitement, il sera régulièrement suivi à la Consultation.

A la Consultation, on assiste, par des numérations globulaires successives, à la consolidation de la réparation de l'Anémie :

- fin février :

- Hématies 3.900.000 par mm^3 ,
- Hémoglobine 12,50 pour 100 ml,
- Valeur globulaire 0,94.

- en mars :

- Hématies 4.000.000 par mm^3 ,
- Hémoglobine 13 g pour 100 ml,
- Valeur globulaire 0,95.

- en mai :

- Hématies 3.500.000 par mm^3 ,
- Hémoglobine 12,75 g pour 100 ml,
- Valeur globulaire à 1.

Puis l'enfant est perdu de vue pendant un an...

En mars 1963, l'enfant qui a maintenant 13 ans est ramené à la Consultation :

- depuis 13 mois aucun traitement vitaminique,

- à l'examen :

- il mesure 149 cm pour un poids de 45,500 Kg (il a grandi de 9 cm et grossi de 10 Kg en un an) ;
- l'examen clinique est entièrement négatif,
- l'enfant est peu coloré mais c'est son teint,
- l'auscultation cardiaque s'est normalisée, le souffle systolique a disparu,
- l'enfant ne se plaint d'aucun trouble, il se dit "en pleine forme".

- le Numération Globulaire est, elle aussi, très satisfaisante :

- Hématies 4.000.000 par mm^3 ,
- Hémoglobine 13 g pour 100 ml,
- Valeur globulaire 0,95,

- les séries blanche et plaquettaire continuant d'être normalement représentées.
- la Protéinurie est retrouvée, mais elle n'est pas dosée.

Maintenant que nous sommes à distance de la vitaminothérapie, nous décidons de pratiquer à nouveau l'exploration du transit de la vitamine B₁₂. Cette exploration est entreprise début juillet 1963 par Y. Najean. La technique utilisée est celle de SCHILLING, poursuivie pendant 48 heures :

- on utilise de la Vitamine B₁₂ marquée par l'isotope 58 du Cobalt,
- on administre per os une dose traceuse de Vitamine B₁₂ marquée,
- on étudie ensuite le devenir de cet isotope par son dosage dans les produits d'excrétion, ici les urines.
 - Normalement aucune radio-activité urinaire n'apparaît ; par contre si l'on injecte par voie intramusculaire, 2 heures après l'ingestion (et à la 24^e heure dans cette technique modifiée), une dose massive de Vitamine B₁₂ naturelle (1000 γ), on observe une excrétion urinaire due à la surcharge vitaminique.
 - on mesure la radio-activité des urines recueillies pendant 48 heures.
 - le test comporte deux temps :
 - dans un premier temps on administre de la Vitamine B₁₂ marquée, seule,
 - dans un second temps on associe du Facteur Intrinsèque Concentré à la Vitamine B₁₂ administrée per os (ce qui permet d'éliminer ici l'action du Facteur Intrinsèque).

Normalement le taux d'excrétion urinaire est supérieur à 4 pour 100 de la dose ingérée.

Chez notre malade elle a montré :

- en l'absence de Facteur Intrinsèque :
 - un taux d'excrétion de 0,1 pour 100 de la dose ingérée,
 - chez un témoin (biermérien connu soumis aux mêmes explorations, avec les mêmes échantillons), le taux d'excrétion est de 0,6 pour 100.
- en présence de 150 mg de Facteur Intrinsèque Concentré :
 - un taux d'excrétion de 0,2 pour 100 de la dose ingérée,
 - chez le témoin pendant le même temps, le taux s'élève à 18,3 pour 100 de la dose ingérée.

Cette exploration a été complétée par :

- l'étude de la fixation in vitro de la Vitamine B₁₂ marquée sur une poudre lyophilisée d'intestin de cobaye en présence de suc gastrique du malade. Cette technique mise au point par Y. Najeau, d'après une suggestion de V. HERBERT, permet, par comparaison avec un suc gastrique normal, un véritable dosage in vitro de l'activité "Facteur Intrinsèque". Chez notre sujet, cette activité était normale.
- l'étude par le Test de Schilling, de six membres de la famille (le père, la mère, quatre frères et soeurs). Tous avaient une absorption digestive normale de la Vitamine B₁₂.

Il ne s'agit donc pas d'une ANEMIE de BIERMER vraie, mais d'une ANEMIE PARA-BIERMERIENNE du type de celle décrite successivement par O. IMERSLUND (4), E. NAJMAN et Coll. (5), R. GRASBECK et Coll. (6), M. LAMY et Coll. (7) et R. COLLE et Coll. (8) et que Maurice LAMY a appelé la MALADIE d'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK ou Anémie Mégaloblastique par Malabsorption Spécifique de la Vitamine B₁₂ avec Protéinurie.

Ce diagnostic n'a pu être porté qu'au bout de deux ans, mais la Vitaminothérapie initiale paraît avoir été la cause de tous nos errements. Enfin tous les éléments convergeant : fébricule, protéinurie, anémie mégaloblastique avec défaut d'absorption de la Vitamine B₁₂, nous avons pu conclure à une MALADIE d'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK.

Une entité pathologique :

la MALADIE d'IMERSLUND- NAJMAN-GRASBECK.

Le nombre d'observations est très limité, et, si cela facilite notre tâche, il est bien évident que du point de vue statistique, ce n'est guère satisfaisant. Nous pourrions cependant dégager une idée générale de la maladie et, même si de nouvelles observations viennent infirmer quelques points, nous croyons pouvoir affirmer que les caractères essentiels de la maladie se trouvent réunis dans ces quelques observations.

Les diverses observations se répartissent ainsi :

- O. IMERSLUND : 10 observations,
- E. NAJMAN et Coll. : 1 observation,
- R. GRASBECK et Coll. : 2 observations,
- M. LAMY et Coll. : 4 observations,
- E. COLLE et Coll. : 1 observation,
- Notre propre observation,

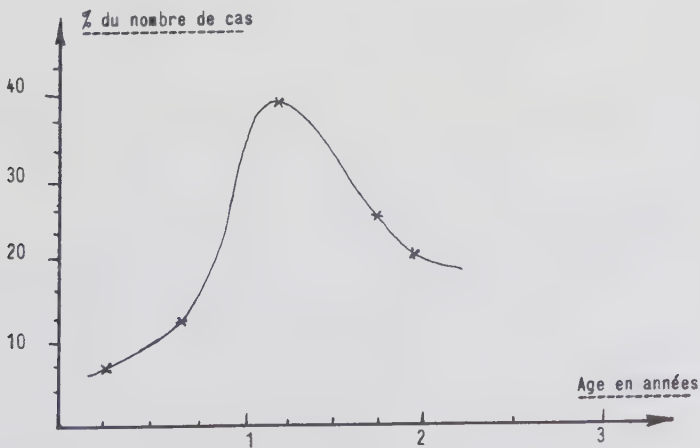
soit au total dix-neuf observations dont nous ne retiendrons que dix-sept cas (les observations III et IV de M. LAMY, sont par trop incomplètes pour être retenues).

Nous ne retenons que les seules observations relatant un trouble certain de l'absorption spécifique de la Vitamine B₁₂ malgré l'existence normale du Facteur Intrinsèque.

I - LE DEBUT :

Le début de l'affection est très variable dans ses signes, parfois d'emblée des signes d'Anémie intense, ailleurs une protéinurie, une fièvre inexpiquée, des troubles digestifs, une altération de l'état général...

Mais un fait important, c'est la date d'apparition des troubles qui est toujours précoce, se situant en règle, au cours de la deuxième année de la vie, comme nous le montre la courbe ci-dessous, la majorité des cas inaugurant le début de la maladie au cours de la première moitié de la deuxième année, c'est-à-dire 58,8 % des cas. Il est à noter que dans notre observation, le début est exceptionnellement tardif.



Au total un début très polymorphe et le plus souvent au cours de la deuxième année de l'existence. La phase de constitution complète du syndrome étant atteinte après épuisement des "réserves" de Vitamine B₁₂, donc en un temps très variable.

II - LE SYNDROME CLINIQUE :

Les signes cliniques sont peu abondants, en dehors du Syndrome Anémique, et donc peu caractéristiques.

Le syndrome Anémique est fait :

- de pâleur, dont l'intensité est liée à celle de l'anémie, avec sub-ictère fréquent,
- d'asthénie, d'essoufflement,
- de troubles cardio-vasculaires en cas de déglobulisation importante :
 - hypotension artérielle,
 - souffles cardiaques,
 - pouls rapide, mou, petit.

Tout ceci dépendant de l'importance de la déglobulisation et n'ayant aucun caractère pathognomonique.

La Fièvre semble assez constante par son existence, mais elle est bien souvent réduite à une simple fébricule.

Les troubles digestifs sont assez constants, mais modérés :

- anorexie quasi constante,
- tendance à la constipation ou diarrhée minime,
- glossite dans la moitié des cas.

Des Oedèmes sont notés dans un tiers des cas, ils sont liés à la déperdition protéique urinaire.

Cliniquement, des signes de déglobulisation, des troubles digestifs minimes (anorexie, glossite), de la fièvre et des oedèmes possibles.

III - LE SYNDROME BIOLOGIQUE :

Si la clinique est pauvre, par contre, le laboratoire est beaucoup plus riche d'enseignement. C'est le laboratoire qui oriente le diagnostic et, c'est lui seul qui pourra le faire.

L'Examen Hématologique met en évidence :

- une ANEMIE d'importance variable avec :
 - une HYPERCHROMIE, la Valeur Globulaire est supérieure à 1,

- une Macrocytose,
- une MEGALOCYTOSE et parfois une Mégaloblastose.
- le Myélogramme confirme la MEGALOBLASTOSE.
- la Série Leucocytaire ne présente aucune anomalie, elle est rigoureusement indemne, toutefois O. Imerslund signale la possibilité d'une leucopénie avec granulopénie.
- pour certains, possibilité d'une Thrombopénie (Grasbeck a même enregistré chez un de ses malades, une thrombopénie transitoire à 5.000 plaquettes par mm^3).
- le Fer Sérique est normal ou un peu augmenté.
- le Taux de VITAMINE B_{12} sérique est très bas, toujours inférieur à 100 micro-gammmas par ml.

L'Examen des Urines montre :

- une PROTEINURIE :
 - dans 88, 3 % des cas,
 - modérée, en règle inférieure à 2 g/l,
 - le plus souvent continue, exceptionnellement intermittente,
 - faite surtout d'ALBUMINE.
- une anomalie congénitale de l'arbre urinaire dans un tiers des cas, à type de bassinets ou d'uretères doubles.
- une fonction rénale normalement assurée, aucun signe d'infection urinaire.

La Fonction Gastrique est normalement assurée :

- la Chlorhydrie est normale :
 - acidité libre toujours normale après Histamine,
 - pH entre 1, 5 et 2, 5,
- le Facteur Intrinsèque est normalement présent comme le montre l'étude de l'activité du Suc Gastrique des malades :
 - soit in vitro (étude de la fixation de Vitamine B_{12} sur une poudre lyophilisée d'intestin de cobaye ou au détriment de Bactéries en phase de développement),
 - soit in vivo (étude chez un Biermérien connu, de l'activité du Suc Gastrique associé à de la Vitamine B_{12}).

L'Etude du Transit de la VITAMINE B_{12} marquée par le Cobalt radio-actif :

Actuellement on utilise l'isotope 58 du Cobalt pour marquer la Vitamine B_{12} , on fait ingérer au malade une dose traceuse de

cette vitamine marquée.

On étudie ensuite le devenir de cet isotope par mesure de la radio-activité :

- soit dans les produits d'élimination (méthodes quantitatives) :
 - selles, technique de HEINLE & Coll. (9),
 - urines, technique de SCHILLING (10). Test que IMERSLUND, GRASBECK, COLLE et nous même avons utilisé.
- soit au niveau du foie, organe électif de fixation de la Vitamine B₁₂ (on sait que la teneur hépatique moyenne est de 800 millimicrogrammes par gramme, ce qui est la concentration la plus élevée de l'organisme humain), technique de GLASS (11), qui a l'inconvénient d'être non-quantitative.

Dans tous les cas, que l'on associe ou non du Facteur Intrinsèque à la Vitamine B₁₂, la radio-activité enregistrée affirme l'absence ou la quantité minime de Vitamine B₁₂ absorbée. Dans le Test de Schilling, le taux d'excrétion urinaire est toujours inférieur à deux pour cent de la dose ingérée.

L'intérêt de cette exploration est très grand, c'est le temps capital de l'examen, car seul ce test permet d'affirmer le défaut d'absorption de la Vitamine B₁₂ et élimine une Anémie de Biermer. Mais, il faut noter, que ce test n'est pas dénué de toute toxicité, en effet, le Cobalt radio-actif est un des éléments les plus dangereux pour l'organisme humain, heureusement que nous possédons maintenant l'isotope 58 qui, avec sa période de 72 jours, est moins toxique que l'isotope 60 utilisé par les premiers auteurs.

IV - L'EVOLUTION :

Sous l'effet de la vitaminothérapie parentérale, on observe une restitution ad integrum spectaculaire, en quelques jours, l'état général s'améliore, l'Anémie régresse avec crise réticulocytaire et récupération en quelques semaines, les troubles liés à la déglobulisation disparaissent. Seule la Protéinurie persiste, en règle moins importante qu'à la phase anémique, M. LAMY affirme même que la Protéinurie disparaît.

Si la thérapeutique est interrompue, on assiste à une rechute constante, le délai d'apparition de cette rechute est déterminé par l'épuisement des réserves vitaminiques, le délai est en règle très bref, de l'ordre de quelques mois.

Aucune des observations n'offre de recul suffisant pour permettre de savoir si une guérison est possible, M. Lamy l'affirme, mais les observations sur lesquelles il s'appuie sont les deux cas incomplètement explorés, pour lesquels, d'une part il est loin d'être évident qu'il s'agit d'une Maladie d'Imerslund-Najman-Grasbeck et, d'autre part, dans l'affirmative, rien ne permet d'éliminer la

disparition de la malabsorption (ces malades ayant refusé le test d'absorption de la Vitamine B₁₂ marquée).

Par ailleurs, O. Imerslund, dans une publication récente (12), a repris l'étude de ses malades, avec un recul assez grand puisque ses premières publications datent de 1950 (VI^e Congrès Internationnal de Pédiatrie), elle a confirmé la malabsorption vitaminique, mais dans aucune de ses dix observations elle ne signale de guérison spontanée.

L'évolution est remarquable par la constance des rechutes en l'absence de vitaminothérapie, mais aussi par son aspect favorable sous traitement, avec tout de même une Protéinurie persistante.

V - TRAITEMENT :

Le traitement consiste en l'administration isolée de VITAMINE B₁₂, pour la plupart par voie parentérale et à dose modérée.

Il nous faut signaler la technique de M. Lamy, qui a pratiqué chez un de ses malades une dose massive (1000 γ par jour pendant 3 jours, 2000 γ par semaine pendant un mois) PER OS, avec un succès thérapeutique évident.

Il nous semble qu'une injection intramusculaire mensuelle de 100 Gammas soit suffisante.

VI - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le problème posé est habituellement celui d'une Anémie Macrocytaire de l'enfant. La Moelle est Macroblastique ou Mégalo-blastique. Il importe à ce propos de rappeler qu'il n'y a pas de différence d'essence entre macroblaste et mégalo-blaste, nous n'en voulons pour meilleure preuve que la création d'une classe de "Mégalo-blastes intermédiaires" où le trouble de maturation n'est pas aussi important que celui des mégalo-blastes, mais où l'asynchronisme nucléo-cytoplasmique est cependant évident.

Dans de telles circonstances, chez l'enfant, on doit envisager les diverses causes, généralement évidentes, telles qu'elles sont indiquées ci-dessous :

- les Carences combinées d'apport en Acide Folique et en Acide Ascorbique,
- les Anomalies Quantitatives d'Absorption, dues :
 - soit à une compétition avec une prolifération microbienne ou parasitaire (Diphyllobothrium Latum),
 - soit à des anomalies anatomiques intestinales,
- les Anomalies Métaboliques Constitutionnelles avec excré-tion excessive d'Acide Orotique,

- les Macrocytoses dues à l'usage d'Antifoliques (Aminoptérine, α -méthoptérine, Fluoro-uracil) ou d'analogues foliques (anti-convulsivants, certains anti-malariques),
- des cas précédant ou accompagnant des maladies malignes, et surtout la Leucose Aiguë, où le mécanisme envisagé est la compétition entre les lignées cellulaires normales et pathologiques pour l'utilisation des dérivés foliques,
- les Carences propres d'Absorption qui sont :
 - les maladies multiples d'absorption, avec carence multiple :
 - Sprue,
 - Maladie Coeliaque,
 - le défaut spécifique d'absorption de la Vitamine B₁₂ par carence en Facteur Intrinsèque : Anémie de Biermer vraie ; en sachant la possibilité d'une chlorhydrie normale.

En fait, le Test de Schilling est le point crucial de la recherche étiologique. Une fois prouvée l'existence d'une absorption anormale de Vitamine B₁₂, on doit :

- montrer l'absence d'interférence avec une prolifération microbienne, par l'absence d'amélioration de l'absorption après traitement antibiotique (Grasbeck), et par la négativité de la recherche de parasites dans les selles ;
- montrer l'absence d'anomalie anatomique du tube digestif par un examen radiologique après opacification barytée ;
- montrer l'absence d'anomalie de l'absorption des graisses et du glucose ;
- montrer que l'anomalie n'est pas due à un défaut de sécrétion du Facteur Intrinsèque :
 - absence d'amélioration de l'absorption de la Vitamine B₁₂ en présence de Facteur Intrinsèque commercial (mais il est seulement valable chez les sujets n'ayant pas reçu un long traitement par Facteur Intrinsèque de porc) ou humain (suc gastrique normal),
 - présence d'une activité Facteur Intrinsèque dans le suc gastrique du sujet, par un test in vivo ou in vitro.

Les observations d'Anémies Hyperchromes de l'enfant n'ayant pas réuni ces critères, ne peuvent être retenues avec certitude.

Dans notre observation, un point très particulier doit être souligné, le mode de début hémolytique avec macrocytose. On peut certes penser que le caractère régénératif de l'Anémie est du à la prescription de Vitamine B₁₂ avant l'hospitalisation, mais on doit

noter l'importance de la réticulocytose, l'hyperplasie normoblastique de la moelle à la ponction et à l'étude fonctionnelle (épreuve au radio-fer), l'hyperbilirubinémie, la lenteur de l'amélioration contrastant avec l'intensité de la régénération. Il existait donc, à ce moment, un élément hémolytique qui ne peut être discuté.

Cet élément hémolytique existe aussi lors de la seconde poussée, avec une bilirubinémie élevée à 10 mg/l et surtout une durée de vie très diminuée des Hématies marquée par le Chrome 51 (T_{50} : 10 jours, soit une lyse moyenne de 5,5 % par jour, six fois supérieure à la normale).

Cet élément hémolytique n'est pas noté dans les observations de la littérature, et notamment dans les dix cas de O. Imerslund (12). Deux remarques peuvent être soulevées à ce sujet :

- la Maladie de Biermer a une composante hémolytique nette, due essentiellement à la destruction précoce (intramédullaire ou peu après l'émergence cellulaire) d'hématies malformées. Cela entraîne un sub-ictère, une hyperbilirubinémie, une anomalie des courbes du Test au Fer radio-actif, mais peu d'anomalies du Test au radio-chrome, puisqu'on marque dans ce cas les Hématies circulantes, c'est-à-dire celles ayant reçu leur "visa de sortie" et donc peu ou pas malformées. Cela n'est pas le cas dans notre observation.
- les Anémies Hémolytiques exigent une hyperplasie normoblastique compensatrice, et par là, une compensation excessive de dérivés foliques. Il peut exister dans ce cas, une carence relative en dérivés foliques, capable d'entraîner une macroblastose médullaire.

Dans notre observation, il est impossible de préciser la signification du facteur hémolytique. Il eut fallu, à l'époque, pouvoir tester la durée de vie des Hématies étrangères par rapport à celles du sujet, pour savoir si la cause de la lyse excessive était corpusculaire ou extra-corpusculaire. On ne peut donc pas dire si l'hémolyse fait partie du tableau de l'affection, ou si une hémolyse extra-corpusculaire modérée, d'une autre nature, a précipité la décompensation chez un sujet en carence organique potentielle de Vitamine B₁₂.

Le second élément particulier est d'ordre génétique. On retient généralement que l'Anémie débute tôt dans la vie, et on trouve une anomalie familiale chez trois des six familles de O. Imerslund, dans quatre des douze familles étudiées dans la littérature. Si on admet une origine génétique, on pourrait penser qu'il s'agit d'un gène autosome récessif. Il semble que les sujets hétérozygotes n'aient aucun trouble puisque, dans tous les cas étudiés, les deux parents avaient une absorption normale de la Vitamine B₁₂.

Dans notre observation, il n'est donc pas étonnant de n'observer qu'un cas pour cinq enfants, et aucune anomalie chez le père et chez la mère.

Par contre, la durée exceptionnelle de la phase de latence est très étonnante dans notre observation, puisque trois Tests faits chez notre patient ont montré une excrétion de moins de 0,5 pour 100 de la dose ingérée, c'est-à-dire plus faible même que celle des dix cas de O. Imerslund (de 0,2 à 1,5 %, dont neuf entre 0,8 et 1,5 %). Il est possible que l'enfant ait reçu, tôt dans la vie, de la Vitamine B₁₂ (parentérale ou per os, à très fortes doses), que notre interrogatoire n'a pu retrouver.

oOo

PATHOGENIE

Le mécanisme de la maladie est lié, à l'évidence, à un déficit organique en Vitamine B₁₂.

La Vitamine B₁₂ est absorbée au niveau de l'Iléon, ainsi que l'a montré BOOTH (1959), après s'être au préalable unie à une muco-protéine sécrétée par l'Estomac : le FACTEUR INTRINSEQUE de Castle. Après traversée de la barrière intestinale, la Vitamine B₁₂ entre dans le circuit sanguin, probablement liée à une protéine **sérique**, et, se dirige vers les "centres de stockage" : Foie, Rein, Surrénale, Rate et Cerveau pour l'essentiel, rappelons qu'à lui seul le Foie contient la moitié de la Vitamine B₁₂ "stockée" dans l'organisme.

La Vitamine B₁₂ intervient dans la biosynthèse des Acides Nucléiques (A.D.N. : acide désoxyribonucléique ; A.R.N. : acide ribonucléique), à deux niveaux maintenant bien précisés (13) :

- dans les réactions de trans-méthylation de l'Acide Folique qui donnent naissance aux ACIDES FOLIQUE-COENZYMES.
- dans les réactions d'oxydo-réduction :
 - de l'Acide Inosinique précurseur du Ribose-5-Phosphate et du Désoxyribose-5-Phosphate,
 - des Pyrimidines.

Il faut signaler, que la synthèse des bases puriques et pyrimidiques ne peut avoir lieu qu'en présence des Acides Folique-Coenzymes qui sont des Carboxylases, dont l'action est sous la dépendance de la Vitamine B₁₂ et de l'Acide Ascorbique.

La Vitamine B₁₂ intervenant dans ces réactions aussi bien dans la synthèse que dans la dégradation des Acides Nucléiques. Si son rôle dans la formation de la lignée Erythrocytaire normale est bien connu, le mécanisme entraînant la formation du Mégalo-blaste, au cours des carences en Vitamine B₁₂ n'est pas encore

parfaitement élucidé. L'anomalie mégalo-blastique est plus probablement liée à la carence (de production) en Acide Folique-Coenzymes, qu'à la carence en Vitamine B₁₂ elle-même.

Les problèmes pathogéniques posés sont de deux ordres, le mécanisme de la malabsorption et la signification de la protéinurie.

Le Trouble de l'Absorption a soulevé deux hypothèses, dont l'une semble une certitude, alors que l'autre reste purement hypothétique :

- Grasbeck et ses collaborateurs, puis Lamy et ses collaborateurs, ont mis en évidence la possibilité de l'absence d'un enzyme du parenchyme iléal, accepteur ou transporteur du complexe (Vitamine B₁₂ + Facteur Intrinsèque). Absence due pour Lamy, à une malformation intestinale congénitale ou acquise du type de celles observées dans la Maladie Coeliaque (14). M. Lamy interprétant la correction possible du trouble par des doses massives de Vitamine B₁₂ per os, du fait de l'utilisation d'autres voies métaboliques.

- Colle et ses collaborateurs soulèvent quant à eux l'hypothèse de l'existence d'autres facteurs intrinsèques en dehors du Facteur Intrinsèque de Castle. À l'appui de cette théorie, ils apportent une démonstration expérimentale :

- les auteurs administrent à leur malade le suc digestif (jéjunal) recueilli chez un individu "normal" en occlusion intestinale et, constatent une excrétion urinaire, de la dose de Vitamine B₁₂ marquée ingérée, cinq fois supérieure à celle excrétée après ingestion de la Vitamine seule, le taux d'excrétion se normalisant. Le test est renouvelé trois fois, confirmant à chaque fois l'hypothèse émise.

Deux hypothèses s'affrontent, dont l'une amène une certitude. Colle montre l'efficacité du suc jéjunal, mais sans avoir mis en évidence un ou plusieurs Facteurs Spécifiques. L'hypothèse soulevée par Grasbeck reste entièrement à confirmer ou à infirmer, aucun examen histologique ni enzymatique iléal n'ayant été pratiqué.

Le problème posé par la Protéinurie est plus complexe. Aucun des Auteurs ne s'est penché sur le problème, il faut reconnaître que le caractère modéré de la déperdition protéique, la fait considérer plus comme curiosité pathognomonique que, comme un phénomène pathologique.

La PROTEINURIE EST ISOLEE, rappelons-le, sauf dans un tiers des cas où l'on a constaté une anomalie morphologique de l'arbre urinaire mais, et c'est là un phénomène important, il n'existe aucune autre anomalie (la fonction rénale est entièrement normale, il n'existe aucun signe infectieux et un traitement antibiotique d'épreuve ne diminue pas la protéinurie). Il est important de souligner que dans les deux cas de la littérature où la Protéinurie n'a pas été retrouvée, la maladie a cependant exactement le même aspect.

Cette Protéinurie modérée, faite essentiellement d'Albumine, relève de deux étiologies possibles, soit d'un défaut du filtre glomérulaire, soit d'un trouble de la réabsorption tubulaire. Il est admis que les grosses molécules, en particulier protéiques, sont hydrolysées au niveau du glomérule et secondairement reformées au cours de la réabsorption tubulaire. Une insuffisance de réabsorption tubulaire est peu probable, car il n'y aurait pas de protéinurie mais une amino-acidurie, de même au cours d'un excès d'hydrolyse glomérulaire, à moins que l'hydrolyse soit incomplète par déficit enzymatique. L'hypothèse la plus vraisemblable serait celle d'une perméabilité glomérulaire aux protéines, augmentée, du même type que celle observée dans les protéinuries transitoires du type orthostatique ou lordotique. La perméabilité glomérulaire augmentée, l'est-elle par altération des parois glomérulaires ? C'est peu probable, si l'on admet le parallélisme existant avec les protéinuries transitoires, où l'histologie rénale (après ponction biopsie) est normale au microscope optique, ce qui serait particulièrement rassurant quant à l'évolution à distance.

Perméabilité glomérulaire accrue ou déficit enzymatique de l'hydrolyse glomérulaire, la Protéinurie paraît être un phénomène génétique associé, sans importance pathogénique pour le trouble de l'absorption de la Vitamine B₁₂.

CONCLUSION

On a observé un cas d' ANEMIE MEGALOBLASTIQUE DE L'ENFANT PAR MALABSORPTION DE LA VITAMINE B₁₂ avec conservation de l'activité "Facteur Intrinsèque" du suc gastrique et PROTEINURIE. Ce cas est particulier par le début tardif et l'association initiale avec un élément Hémolytique. L'enquête familiale s'est avérée négative.

Cette observation s'ajoute à dix-sept cas connus dans la littérature et contribue à définir les contours de la MALADIE d'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK.

Vu, le Président de Thèse :

Pr J. BERNARD.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr G. CORDIER.

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - R. DEBRE, J. MARIE et M. LAMY -

Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (1939).

- R. DEBRE, M. LAMY et M. AUSSANNAIRE -

Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (1951).

- 2 - W. W. ZUELZER, F. N. OGDEN -

Folic acid therapy in macrocytic anemias in infancy.
American Journal of Diseases in Childhood. 1946, 71, 211.

- 3 - C. M. HUGULEY jr. & Coll. -

Refractory megaloblastic anemia associated with excretion of orotic acid.
Blood. 1959, 14, 615.

- 4 - O. IMERSLUND. -

Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children.
Acta Paediatrica Scandinavica. 1960., suppl. 119, 1 - 115.

- 5 - E. NAJMAN & Coll. -

Megaloblastische anämie mit relapsen ohne achylia gastrica im Kindesalter.
Annales Paediatrici. 1952, 178, 47.

- 6 - R. GRASBECK & Coll. -

Selective vitamin B₁₂ malabsorption and proteinuria in young people.
Acta Medica Scandinavica. 1960, 167, 289.

- 7 - M. LAMY & Coll. -
La malabsorption spécifique de la vitamine B₁₂ avec protéinurie.
Archives Françaises de Pédiatrie. 1961, 18, 1109.
- 8 - R. COLLE & Coll. -
Studies of a patient with selective deficiency in absorption of vitamin B₁₂.
Blood. 1961, 18, 48.
- 9 - R.W. HEINLE & Coll. -
Tr. A. Am. Physicians. 1952, 65, 214.
- 10 - R.F. SCHILLING -
The effect of gastric juice on the urinary excretion of radioactivity after oral administration of radioactive vitamin B₁₂.
Jour. Labo. and Clin. Med. 1953, 42, 860.
- 11 - B.J. GLASS -
Archives of Biochemistry. 1954, 51, 251.
- 12 - O. IMERSLUND, P.B. BJORNSTAD -
Familial vitamin B₁₂ malabsorption.
Acta Haematologica. 1963, 30, 1.
- 13 - R.W. VILTER & Coll. -
Interrelationships of vitamin B₁₂, folic acid and ascorbic acid in the megaloblastic anemias.
American Journal of Clinical Nutrition. 1963, 12, 130.
- 14 - M. LAMY & Coll.
La biopsie de la muqueuse intestinale chez l'enfant.
Premiers résultats d'une étude des syndromes de malabsorption.
La Presse Médicale. 1963, 71, 1267.

